·综述·

精神病未治期及其早期干预的研究进展

张思宇[1]，周郁秋[1]，杜晓慧[2]，王正君[1*]

【摘要】 精神疾病通常涉及一系列与职业或社会功能受损有关的认知、行为和情感症状。未治期是影响精神疾病患者预后的重要预测因素和独立危险因素，较长的未治期与疾病不良预后相关，缩短未治期的早期干预措施也逐渐受到国内外研究者的关注。本文回顾分析了精神病未治期的相关研究，阐述了未治期的概念、测量工具、神经生物学机制、未治期与精神疾病预后的关系及缩短未治期早期干预措施，为临床针对精神病未治期的相关干预策略提供思路和依据。

【关键词】 精神障碍；精神分裂症；未治期；早期医疗干预；预后；综述

【中图分类号】 R 749 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0200

【引用本文】 张思宇，周郁秋，杜晓慧，等．精神病未治期及其早期干预的研究进展［J］．中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0200.［www.chinagp.net］

ZHANG S Y，ZHOU Y Q，DU X H，et al. Advances in duration of untreated psychosis and its early intervention［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Advances in Duration of Untreated Psychosis and its Early Intervention

ZHANG Siyu[1]，*ZHOU Yuqiu*[1]，*DU Xiaohui*[2]，*WANG Zhengjun*[1*]

1.Department of Basic Nursing，School of Nursing，Harbin Medical University，Daqing 163319，China

2.The Second Ward of Obstetrics Department of Daqing People's Hospital，Daqing 163000，China

**Corresponding author：WANG Zhengjun，Lecturer；E-mail：514476715@qq.com*

【Abstract】 Mental illness usually involves a range of cognitive，behavioral，and affective symptoms associated with impaired occupational or social functioning. Duration of untreated psychosis（DUP） is considered as an important predictor and independent risk factor for the prognosis of patients with mental disorders，a longer DUP is associated with poor prognosis. Meanwhile，early intervention measures to shorten DUP have gradually attracted increasing attention from both domestic and international researchers. In this paper，the related studies on DUP were reviewed and analyzed，the concept，measurement tools，neurobiological mechanisms of DUP，the relationship between DUP and prognosis，and early intervention measures to shorten DUP were described，in order to provide ideas and reference for developing clinical intervention strategies for DUP.

【Key words】 Mental disorders；Schizophrenia；Duration of untreated psychosis；Early medical intervention；Prognosis；Review

精神疾病是与躯体疾病完全不同的一种疾病类型，其在临床诊断上多依赖临床症状表型。精神疾病，如精神分裂症，通常以持续症状、生活质量下降和长期残疾为特征[1]。我国2013~2015年的一项全国范围内的流行病学调查显示，除痴呆外，各类精神疾病的患病率为9.3%，终身患病率高达16.6%[2]。精神疾病具有慢性迁延性的特征，给患者、家庭及社会带来沉重负担[3]。精神疾病在被识别和治疗之前常经历一个很长的未治期（duration of untreated psychosis，DUP），其慢性、复发性和致残性过程，不仅对患者及家庭成员的生活造成极大影响，同时增加精神疾病的防治负担。因此，在疾病早期接受正确诊断和规范化治疗对其预后至关重要。目前普遍认为，DUP是影响患者预后的重要因素，较长的DUP会导致患者不良预后[4-5]，如脑容量丢失及脑功能不可逆性损害[6]，进而使得患者在精神症状、缓解率、社会功能、认知功能、生活质量等方面临床结局更差[7-9]。改善精神疾病患者预后的重点可以从DUP这一潜在可改变的因素入手。本文通过检索既往对于DUP及针对DUP的早期干预措施方面的临床研究，对DUP的概念及其测量工具进行总结，阐述DUP的神经生物学机制

基金项目：国家自然科学基金资助项目（72204068；72074063）；大庆市指导性科技计划项目（zdy-2021-86）；黑龙江省省属高等学校基本科研业务费基础研究项目（JFQN202103）

1.163319 黑龙江省大庆市，哈尔滨医科大学护理学院基础护理学部

2.163000 黑龙江省大庆市，大庆人民医院产科二病区

*通信作者：王正君，讲师；E-mail：514476715@qq.com

本文数字出版日期：2023-06-07

及 DUP 与精神疾病预后的关系，对缩短 DUP 的干预措施进行归纳总结，为临床缩短 DUP、改善患者预后的进一步研究提供证据支持。

1 检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、中国知网（CNKI）等数据库，检索时间为建库至 2023 年 3 月。以 Psychosis、Schizophrenia、Duration of untreated psychosis、DUP、Early intervention、Prognosis 为英文关键词，以精神病、精神分裂症、未治期、早期干预、预后为中文关键词。纳入标准：与本研究主题有关的 Meta 分析 / 系统评价、随机对照试验、临床试验研究；排除标准：数据信息少、重复发表或无法获得全文的文献，质量差的文献。

2 DUP 概述

2.1 DUP 的定义　广义的 DUP 通常用“疾病未治期”（Duration of Untreated Illness，DUI）表示，指患者出现前驱精神病性症状到首次抗精神病药物治疗的时间间隔[10]。然而，由于 DUI 的评估困难且操作性差，多数关于首发精神病的研究都集中在 DUP 这样更具操作性的概念上。DUP 指的是狭义上的概念，大多数研究采用 DUP 来探究与精神分裂症患者结局的关系[10]。目前 DUP 在不同研究中有不同的定义，DUP 的起点被定义为“第一次阳性精神病症状发作”已经得到普遍共识，但对于 DUP 终点的标准并未统一[11]。对于 DUP 终点的定义从“开始治疗”到“入院治疗”或“系统规范化治疗”不等[12]。当从药物治疗角度考虑时，DUP 终点的定义从“开始药物治疗”“开始任何形式的治疗”或“开始充分治疗”到“首次有效治疗”不等[12-13]。大多数国内研究将 DUP 定义为患者第一次阳性精神病症状发作至开始抗精神病药物治疗的时间[10]。此外，根据世界卫生组织和国际早期精神病协会的建议，若患者 DUP 时间超过 3 个月，则认为发生了治疗延误[14]；“第一次阳性精神病症状发作”定义为阳性和阴性症状量表（Positive and Negative Syndrome Scale，PANSS）中阳性症状子量表项目 P1（妄想），P3（幻觉行为），P5（夸大），P6（猜疑 / 被害）或一般症状子量表项目 G9（不寻常思维内容）至少有一项评分≥ 4 分；“开始抗精神病药物治疗”被定义为首次进行抗精神病药物治疗。

2.2 DUP 的测量工具

DUP 的测量工具较多，临床上多数为精神分裂症群体开发，但也可应用于其他相关精神病发作的识别。目前比较公认应用较多的测量工具包括精神分裂症首发症状评定量表（Symptom Onset for Schizophrenia，SOS）、诺丁汉起病症状量表（Nottingham Onset Schedule，NOS）、精神分裂症发病回顾评定量表（Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia，IRAOS）、BEISER 量表、PANSS 等。

2.2.1 SOS　该量表由 PERKINS 等[15]编制，包括一个访谈指南和一个评分表，用于回顾性评估 16 种前驱症状、阳性症状、阴性症状、紊乱症状的严重程度和发病日期，估计发病情况。该量表评估症状时，评估者间信度良好，12 个条目的 *kappa* 系数 >0.7，所有条目的 kappa 系数 >0.5，单个条目组内相关系数（ICC）为 0.7~1.0 和病程总体评价（*ICC*=0.97）一致性理想。SOS 是一种可靠、有效、省时的工具，可用于回顾性评估精神分裂症和相关精神病的发作，在国内有所应用。

2.2.2 NOS　该量表由 SINGH 等[16]编制，是专门为评估早期精神病而设计，以临床访谈的形式收集患者前驱期在思维、感知、心境和行为方面及此后首发精神病性症状信息。该量表可记录精神症状组成成分和精神病起病后的几个关键时间点：前驱症状开始、首次精神病症状的开始、确认诊断、抗精神病治疗的开始以评估 DUP。国内学者王继军等[10]将其汉化并应用于精神分裂症患者中，发现该量表的内部一致性（*ICC* ≥ 0.97），评估者间一致性高（*ICC* ≥ 0.95），重测信度理想（*ICC* ≥ 0.85）。许多同类量表虽然病情回顾全面，但是繁琐费时，实用性差，难以推广应用。NOS 量表重点记录患者起病后关键时间节点及其精神症状组成成分。其评定者之间的一致性和重测信度在国内外学者的相关研究中，均得到了很好的验证，在国内广泛应用于评估 DUP 的研究。

2.2.3 IRAOS　该量表由 HAFNER 等[17]编制，是一个半结构化的访谈量表，旨在对该疾病的发病和早期病程进行详细和有效的定性描述，包括前驱症状、特异性和非特异性症状、社会和工作表现的变化、既往治疗、精神分裂症的长期发展等。IRAOS 还可以对患者、信息提供者、病历和临床医生的数据进行管理，评估者间信度 kappa 系数范围是 0.62~1.00[17]。该工具是目前比较公认的评估工具之一，虽完善但冗长费时。

2.2.4 BEISER 量表　该量表由 BEISER 等[18]编制，用于评估精神病不同阶段的出现，包括首次出现明显的症状、突出的精神病症状和寻求治疗的过程。该量表应用于精神分裂症时评估者间一致性高（*ICC*=0.79~0.98），应用于情感障碍时，其评估者间一致性高（*ICC* ≥ 0.95）。该量表在国外应用较为广泛，但其无法识别首次前驱症状。

2.2.5 PANSS　该量表是由 KAY 等[19]编制，是一个标准化的评定工具，用以测量症状严重程度。由何燕玲等[20]将其引入我国，后由司天梅等[21]进行信效度检验，量表的标准化 Cronbach α 系数为 0.87。该量表由阳性症状分量表、阴性症状分量表和一般精神病理学分量表组成，包含 30 个条目，采用 1~7 级评分，分数越高表示精神症状越重。因子分析提出阴性症状、阳性症

状、兴奋敌对、焦虑抑郁、认知缺陷 5 因子，Cronbach α 系数为 0.74~0.90，项目间内部一致性良好。研究常应用该量表测量 DUP 的起始时间，如“第一次阳性精神病症状发作”的时间。

3 DUP 的神经生物学机制

DUP 的神经生物学机制一直是精神病学研究的热点。DUP 可能通过以下机制对大脑功能产生影响，如谷氨酸介导的兴奋性毒性，可能通过神经元过度刺激导致钙过量涌入和随后的兴奋性毒性，并最终凋亡导致细胞死亡[22]；另有研究指出，可能是由于多巴胺过度活跃导致区域脑容量逐渐减少，持续儿茶酚胺活动和下丘脑－垂体－肾上腺轴的长时间激活引起的氧化损伤等[23-24]。一项 meta 分析旨在评估 DUP 与脑结构改变之间的可能关系，纳入 48 项使用神经影像学技术（计算机断层扫描，磁共振成像等）的研究，结果表明，不到 1/5 的研究发现首次发作或首次治疗患者的 DUP 与脑结构之间存在关联，与 DUP 相关的结构聚集在小脑（50%）、枕叶（33%）、颞叶（14%）、边缘系统（14%）和其他区域（60%）[25]。由于研究多为小样本研究并存在方法学的局限性，关于 DUP 与脑结构改变之间的关联尚无定论。近期发表的一篇综述共纳入 83 项研究，其中 27 项（32.5%）报告了与 DUP 的显著神经生物学相关性，表明大脑的特定区域（例如颞区）可能更容易受到 DUP 的影响[26]。未来需要更多的高质量研究来证实这些分子机制的探索性发现，并确定这些影响是否能够解释长 DUP 和不良预后之间的联系。

4 DUP 与精神疾病预后

DUP 被认为是精神疾病预后的重要预测因素和独立危险因素，较长 DUP 与疾病不良预后相关[4]。目前国内外关于 DUP 的研究对象包括精神分裂症谱系障碍、首发精神病或情感性和非情感性精神病患者，其中国外研究以首发精神病、精神分裂症谱系障碍及单纯精神分裂症人群为主，国内研究主要聚焦在精神分裂症人群。

4.1 DUP 与精神症状的预后　DUP 与精神疾病更严重的精神症状预后有显著相关性已得到证实[4]。研究表明，DUP 与首次治疗时阴性症状之间存在关联，严重的阴性症状表现为疾病隐匿发作，这可能是长 DUP 的一个原因，发病隐匿常被患者及家属忽视，与预后不良相关[27]。阳性症状由于症状表现明显，容易早期发现并及时寻求专业帮助，常与较短的 DUP 相关，预后较好。有研究通过对长期随访（随访 >5 年）的研究进行 meta 分析，结果表明长 DUP 与不良预后之间的相关性更强[28]。但也有研究表示，DUP 较长的参与者可能存在不同的疾病或症状应对机制[29]，因此并不能认为长 DUP 会导致不良预后。由此可见，DUP 与精神症状结局之间存在相关性，但 DUP 与精神症状之间是否存在因果关系，以及 DUP 与精神症状结局之间是否有其他因素起作用，还需要未来更多高质量文献进一步研究探讨。

4.2 DUP 与认知功能　大多数患有精神疾病的患者在症状出现之前多表现出神经心理方面的缺陷[30-31]。首发精神病患者的认知缺陷涉及多个领域（即注意力，记忆力，执行功能和精神运动速度）[32-33]。一项针对 77 例未治疗的首发精神分裂症患者进行的为期 6 个月的研究显示，短 DUP 的患者在记忆任务和视觉任务方面表现优于长 DUP 患者，但在语言流畅性，注意力，反应时间，视觉处理和执行功能方面没有差异[34]。在一项针对 197 例首发中国农村慢性精神分裂症患者样本的研究中，发现长 DUP 与短 DUP 者在执行功能上有统计学差异[35]。以上两项研究均表明 DUP 与认知功能的相关性，然而，也有研究报告 DUP 与认知功能之间没有显著关联[36-37]。不同研究由于种族、样本量、随访时间、研究工具等方面的差异及研究的局限性，研究结论不尽相同，故 DUP 和认知功能之间关系的本质还有待进一步的研究。

4.3 DUP 与社会功能　精神疾病患者社会功能受到不同程度的损害，相关研究探索 DUP 对于社会功能的影响。一项调查 DUP 与精神分裂症的临床、功能和社会结局之间可能关系的 Meta 分析发现，长 DUP 与精神分裂症患者缓解率低、社会功能下降和整体结局之间存在显著关联，但 DUP 与就业、生活质量或医院治疗之间无显著相关性[28]。一项伞状 meta 分析也表明，有充足的证据可以证明 DUP 较长与社会功能更差相关[9]。周亚楠等[38]通过对 93 例首发且 DUP ≤ 2 年的精神分裂症患者和 93 例正常对照者的研究发现，首发精神分裂症患者存在社会功能和广泛的认知功能损害，且 DUP 越长患者的认知功能和社会功能越差。以上研究表明，已有充足的循证证据说明长 DUP 将导致更差的社会功能，然而少有研究对其进行长期的随访，以探讨不同 DUP 水平对于社会功能的长远影响，及其随着时间变化，不同 DUP 水平与社会功能变化的轨迹。

4.4 DUP 与其他因素　研究发现，依恋安全性、DUP 和自知力能够预测首发精神病患者在 12 个月时从阴性症状恢复，这可能是因为依恋安全的患者的特点是会主动寻求专业帮助，使得阴性症状改善[39]。此外，一些混杂因素可能通过影响 DUP 与精神分裂症预后之间关联的方式影响治疗，如气质和其他个人特征（个性因素），可能同时影响 DUP 和治疗依从性，对于患者预后产生影响[40]。以上研究表明，DUP 与预后之间并非是直接作用关系，还会受多种因素影响，从而对患者预后起作用。

5 DUP 的早期干预措施

缩短 DUP 是早期干预、改善首发精神病结局的关

键策略。经过 20 余年的发展，目前国内外研究针对 DUP 的早期干预主要包括精神病发病前与发病后的干预两种模式。

5.1 发病前干预 对于发病前的干预，其特点是准确识别有精神病发作风险的个体，即精神病超高危（Ultra High-Risk for Psychosis，UHR）人群，继而采取干预措施来延缓或预防疾病的发生，以最大限度缩短 DUP[41]。目前对于 UHR 人群的主要干预措施包括药物干预、心理社会干预、多不饱和脂肪酸干预等[41]。国际首个对于 UHR 人群的早期干预组织是在澳大利亚墨尔本成立的，继墨尔本之后，其他早期干预组织也相继成立。

5.1.1 药物干预 药物干预包含抗精神病药物、抗抑郁药物等。早期研究将抗精神病药物应用于 UHR 人群的干预研究已经取得了一些成果：MCGLASHAN 等[42]的研究将门诊 UHR 人群分为奥氮平组和安慰剂组，在干预一年后，奥氮平组（n=31）较安慰剂组（n=29）的精神病的转化率更低（16.1% vs 37.9%）；随后的 1 年随访中未应用任何干预，发现随访一年后两组的转化率无差异；但奥氮平会导致体重增加。这提示奥氮平可能会降低转化率并延迟精神病的发作，奥氮平对阳性前驱症状有效。然而，近年来的研究表明，UHR 人群使用抗精神病药物被认为是早期转化为精神病较高风险的危险信号[43]。ZHANG 等[44]研究在 UHR 人群中对抗精神病药物进行 3 年纵向评估，共招募了 517 例 UHR 人群，其中 450 例（87.0%）完成了随访，108 例（24.0%）转变为精神病，309 例（68.7%）接受了抗精神病药物治疗，结果表明，未接受抗精神病药物治疗的患者转化率低于接受抗精神病药物治疗的患者（17.7% vs 26.9%，P<0.05）。以阳性症状严重程度进行分层，在轻度 UHR 人群中，抗精神病药物治疗更可能与精神病转化相关，而在重度 UHR 人群中无差异。提示对 UHR 人群使用抗精神病药无预防益处，且可能有害。以上研究表明，应谨慎对 UHR 个体进行抗精神病治疗，可能仅有一小部分 UHR 个体受益于抗精神病药治疗。

5.1.2 心理社会干预 UHR 个体存在广泛的神经认知功能障碍，可产生恐惧、焦虑、抑郁等负性体验，因此可采用心理社会干预来纠正其不良认知、消极情绪和负性体验等，有利于病程发展[45]。支持性心理干预作为基础性社会心理干预手段，能够提供行为支持、减轻心理压力和提升个体对事件的应对技巧，研究多将其作为对照手段或辅助手段用于 UHR 的干预研究之中[46]。目前，针对 UHR 人群的心理社会干预措施包括认知行为治疗（Cognitive behavioral therapy，CBT）、认知治疗（Cognitive therapy，CT），以 CBT 为主的综合心理干预、计算机认知矫正治疗（Computerized Cognitive Remediation Therapy，CCRT）等，应用于 UHR 人群中取得一系列成效[47]。POZZA 等[48]针对 UHR 人群采用 CBT，结果发现与支持性干预相比，使用 CBT 患者在治疗后和 14 个月随访中首发精神病的风险降低，同时在抑郁和焦虑症状缓解方面更为有效。秦丽颖等[49]对 UHR 人群采用 3 个月的 CCRT，结果表明，与对照组相比，CCRT 可有效改善 UHR 人群认知功能、阳性症状，且在随访 3 个月和 6 个月时，CCRT 组精神分裂症转化率低于对照组（P<0.05）。这提示 CCRT 可在干预后一定程度上降低精神病转化风险，能够有效缩短 DUP，但其长远疗效有待进一步验证。此类研究多采取前瞻性纵向研究设计，其干预效果更容易被观察。有研究通过 meta 分析的方法得出早期心理干预能够有效降低 UHR 人群短期（基线后 6 个月）、中期（基线后 12 个月）及远期（基线后 12 个月以上）精神病转化风险，改善阳性症状，但对于阴性症状、抑郁和焦虑症状，无明显改善效果[47]。因此，还需验证对 UHR 人群的早期干预方案的有效性，及其中远期的疾病转化风险。

5.1.3 多不饱和脂肪酸干预措施 在不同类型的多不饱和脂肪酸中，ω-3 多不饱和脂肪酸在大脑发育和功能中起着重要作用。AMMINGER 等[50]采用 ω-3 多不饱和脂肪酸对符合 UHR 标准的青少年干预后发现，干预结束后及 1 年随访，干预组精神病转化率明显低于常规治疗组，且脑功能评分与精神症状优于对照组；提示 ω-3 多不饱和脂肪酸可以降低 UHR 人群发展为精神病的风险，改善个体的阳性、阴性症状，进而改善其大脑认知功能。另一项对 218 名具有纵向生物标志物数据的参与者进行分析，结果表明 ω-3 多不饱和脂肪酸可以对 UHR 人群发挥治疗作用[51]。与抗精神病药相比，ω-3 多不饱和脂肪酸的副作用很小，可以安全地为 UHR 患者应用，且容易在各种环境中获得，这将更有利于有效的个体化治疗及精准医疗。

此类研究能够在精神病发作前对 UHR 人群进行预防性干预，能够一定程度上降低精神病的转化风险。但应注意，UHR 人群并不是患者，药物干预相关的伦理学问题值得重视，且近期研究表明药物干预并不能够使精神病转化率降低，故在临床上需谨慎应用药物干预 UHR 人群。

5.2 发病后干预 对于精神病发作后的干预，其特征是早期开始治疗，即最小化 DUP，以促进症状和功能恢复，以及预防复发。干预措施主要包含社区干预、医疗保健专业人员干预、多元化焦点干预等。干预方案通常采用两种策略来缩短 DUP。一是增加公众对精神病的认识，减少病耻感，鼓励早期发现和寻求帮助；另一项是对医疗保健专业人员进行培训教育和完善转诊制度，从而缩短由于医疗因素导致的诊治延误[52]。然而，不同

研究间结果不一致，且不同策略对于缩短 DUP 方面的有效性的评估是有限的，仍需更多高质量研究进行探讨。

5.2.1 社区干预 社区干预主要包含两个组成部分，第一部分是为公众提供快速参与和评估，并快速转诊到早期干预服务中进行进一步评估，以确保所有首发精神病病例都能直接管理；第二部分的重点是改善寻求帮助的行为，通过实施公共卫生运动，旨在提高当地社区群众对于精神病和早期发病症状的认知，并且向家庭和年轻人提供在哪里和如何寻求帮助的相关知识[53]。CONNOR 等[53]研究采用社区干预，比较一个城市的两个区域分别接受早期社区干预与常规检测的 DUP，结果表明干预区域的 DUP 中位数由干预前的 71 d 减少到 39 d，而对照区域没有变化。我国香港地区的一项研究对青少年及成年人实施基于社区的早期干预计划以缩短 DUP，结果表明成年人的 DUP 从中位数 180 d 减少至 93 d，提示早期干预能够缩短患者的 DUP，但在青少年中没有发现 DUP 的显著变化[52]。以上研究表明，应用社区干预可取得一定的成效，但应考虑到不同人口群体的文化、社会特点、卫生保健系统和不同人口群体的具体障碍，制定更有针对性的缩短 DUP 的方案。

5.2.2 医疗保健专业人员干预 对医疗保健专业人员的干预旨在提高对精神病症状的认识，并促进早期将精神病患者转诊到精神卫生专科机构，缩短转诊时间，以减少 DUP。培训包括讲座和印刷材料，内容包含对常见严重精神疾病的迹象和症状识别（精神分裂症、情绪或情感症状，酒精和药物滥用等），此外还应培训疾病的基本知识和风险因素管理以及转诊到专科机构的护理[54]。POWER 等[55]研究为评估全科医生教育计划和早期检测评估小组在减少首发精神病患者治疗延误的有效性，将 46 个诊所的全科医生随机分配到全科医生教育计划培训组（干预组），以及未进行全科医生教育计划培训组（对照组）中，结果表明更多的干预组全科医生（86.1%vs65.7%）将患者直接转诊至精神专科机构，经历过较长治疗延误的患者较少，但是整体 DUP 未受影响。表明对全科医生进行教育可以提高首发精神病患者的检出率和转诊率。但是，以上研究只能通过尽快转诊至专科机构而缩短 DUP，若能将其与公共卫生教育相结合，对于缩短 DUP 可能更有效，可减少出现精神病症状后的早期延误。

5.2.3 多元化焦点干预 多元化焦点干预可以将不同类型的服务配置与社区教育活动和医疗保健专业人员培训相结合。干预措施包括通过报纸、广播和电影广告对一般人群进行关于精神病症状及其治疗的教育活动，并针对全科医生、社会工作者和卫生保健人员开展有针对性的宣传与培训活动。此外，还建立了专门的早期干预团队，潜在患者、患者家人和朋友可以通过电话咨询早期干预团队，以快速识别存在的症状，达到及时就诊的目的。挪威精神病治疗和干预（the Treatment and Intervention in Psychosis，TIPS）研究将两个区域作为精神病早期干预计划区域（早期干预组），另外两个区域作为对照区域（对照组）。早期干预组建立了一个全面、多层次的信息支持，疾病知识教育和精神健康服务提供系统，将早期检测服务和公众教育相结合；研究结果表明，早期干预组 DUP 中位数为 5 周，对照组为 16 周，提示早期干预措施可以缩短 DUP[56]。为深入了解缩短 DUP 的干预措施对两组患者的影响，10 年后随访结果发现早期干预组在症状严重程度、恢复比例等方面均优于对照组[57]，提示 DUP 较短的患者远期结局更好。因此，为了进一步缩短 DUP，可将初级卫生保健、急诊室、司法机关和精神卫生服务机构之间更好的联系在一起，对于首发精神病的多元化焦点干预可能既有临床益处，又具有成本效益，未来研究中可以加以考虑。

对于精神病发病后的干预措施，相较于单纯的社区干预和医疗保健专业人员干预，多元化焦点干预效果可能更明显。然而，一项 meta 分析未发现缩短 DUP 的早期干预研究有效性[58]，提示缩短 DUP 的早期干预措施由于研究数量较少、研究设计、结局评价标准及不同国家和文化背景等方面的差异可能有所不同，其效果仍需进一步研究。

6 小结与展望

精神病 DUP 是指第一次阳性精神病症状发作至开始抗精神病药物治疗的时间间隔，其测量工具种类多样，在神经生物学机制方面可能与脑结构的改变有关。DUP 是影响预后的重要因素，现有证据表明较长的 DUP 常与疾病不良预后相关，如更差的精神症状、认知功能与社会功能等，但由于各研究间的异质性，仍待进一步探讨。对于 DUP 的早期干预主要包括精神病发病前早期识别 UHR 人群和发病后进行缩短 DUP 早期干预措施两种模式。对于发病前的干预，心理社会干预及多不饱和脂肪酸干预的效果较好，但其长期效果仍有待验证。药物干预由于其伦理学问题以及近期研究发现其不能降低精神病转化风险，故需谨慎使用。对于精神病发病后的干预措施，其中多元化焦点干预由于同时具备社区干预和医疗保健专业人员干预两种措施的主要成分，能够更好地将患者－社区－精神卫生服务机构联系到一起，可能更加具有临床效益。

现有研究之间的异质性限制了各研究之间的可比性，DUP 与社会人口学因素、疾病因素、心理因素等密切相关，包括病前功能、病耻感、心理弹性、社会支持、依恋关系、精神症状等，但少有研究分析这些变量间的作用机制，因此未来研究需要进一步明确各变量间的中介与调节作用路径，为精神病 DUP 干预策略提供新视

角，为干预方案的制定提供理论参考。另外，在神经生物学机制方面，考虑到不同 DUP 患者脑电活动的变化可能有所不同，未来可进行事件相关电位研究，进一步探讨不同 DUP 患者的认知活动过程。本研究的局限性是仅探讨了 DUP 与精神疾病预后相关的结局之间的关系，如精神症状、认知功能、社会功能及其他中介因素，未对生活质量、心理学因素（自我效能、病耻感、心理弹性）等与患者结局密切相关的因素的预后进行综述。此外，由于 DUP 的测量是回顾性收集数据，可能存在回忆偏倚，影响 DUP 判断的准确性，这是大多数关于 DUP 的研究存在的局限性。

作者贡献：张思宇负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；周郁秋、杜晓慧负责论文修订、英文的修订；王正君负责文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] FUSAR-POLI P，MCGORRY P D，KANE J M. Improving outcomes of first-episode psychosis：an overview［J］. World Psychiatry，2017，16（3）：251-265. DOI：10.1002/wps.20446.

[2] PROF，YUEQIN，HUANG，et al. Prevalence of mental disorders in China：a cross-sectional epidemiological study［J］. Lancet Psychiatry，2019，6（3）：211-224. DOI：10.1016/S2215-0366（18）30511-X.

[3] 李从红，施忠英. 精神疾病病人照顾者心理健康状况及其影响因素［J］. 护理研究，2021，35（15）2757-2760. DOI：10.12102/j.issn.1009-6493.2021.15.027.

[4] PERKINS D O，GU H B，BOTEVA K，et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia：a critical review and meta-analysis［J］. Am J Psychiatry，2005，162（10）：1785-1804. DOI：10.1176/appi.ajp.162.10.1785.

[5] O'KEEFFE D，KINSELLA A，WADDINGTON J L，et al. 20-year prospective，sequential follow-up study of heterogeneity in associations of duration of untreated psychosis with symptoms，functioning，and quality of life following first-episode psychosis［J］. Am J Psychiatry，2022，179（4）：288-297. DOI：10.1176/appi.ajp.2021.20111658.

[6] GOFF D C，ZENG B T，ARDEKANI B A，et al. Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first-episode psychosis［J］. JAMA Psychiatry，2018，75（4）：370. DOI：10.1001/jamapsychiatry.2017.4595.

[7] STONE W S，CAI B，LIU X H，et al. Association between the duration of untreated psychosis and selective cognitive performance in community-dwelling individuals with chronic untreated schizophrenia in rural China［J］. JAMA Psychiatry，2020，77（11）：1116-1126. DOI：10.1001/jamapsychiatry.2020.1619.

[8] ITO S，NEMOTO T，TSUJINO N，et al. Differential impacts of duration of untreated psychosis（DUP）on cognitive function in first-episode schizophrenia according to mode of onset［J］. Eur Psychiatry，2015，30（8）：995-1001. DOI：10.1016/j.eurpsy.2015.08.004.

[9] HOWES O D，WHITEHURST T，SHATALINA E，et al. The clinical significance of duration of untreated psychosis：an umbrella review and random-effects meta-analysis［J］. World Psychiatry，2021，20（1）：75-95. DOI：10.1002/wps.20822.

[10] 王继军，朱紫青，李春波，等. 精神分裂症未治期及其影响因素研究［J］. 上海精神医学，2009，21（1）：10-15. DOI：10.3969/j.issn.1002-0829.2009.01.003.

[11] GOLAY P，ALAMEDA L，BAUMANN P，et al. Duration of untreated psychosis：impact of the definition of treatment onset on its predictive value over three years of treatment［J］. J Psychiatr Res，2016，77：15-21. DOI：10.1016/j.jpsychires.2016.02.017.

[12] POLARI A，BERK M，MACNEIL C，et al. Duration of untreated psychosis：what are we talking about?［J］. Acta Neuropsychiatr，2009，21（3）：106-108. DOI：10.1111/j.1601-5215.2009.00380.x.

[13] NORMAN R M G，MALLA A K. Duration of untreated psychosis：a critical examination of the concept and its importance［J］. Psychol Med，2001，31（3）：381-400. DOI：10.1017/s0033291701003488.

[14] BERTOLOTE J，MCGORRY P. Early intervention and recovery for young people with early psychosis：consensus statement［J］. Br J Psychiatry Suppl，2005，48：s116-s119. DOI：10.1192/bjp.187.48.s116.

[15] PERKINS D O，LESERMAN J，JARSKOG L F，et al. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness：the Symptom Onset in Schizophrenia（SOS）inventory［J］. Schizophr Res，2000，44（1）：1-10. DOI：10.1016/s0920-9964（99）00161-9.

[16] SINGH S P，COOPER J E，FISHER H L，et al. Determining the chronology and components of psychosis onset：the Nottingham Onset Schedule（NOS）［J］. Schizophr Res，2005，80（1）：117-130. DOI：10.1016/j.schres.2005.04.018.

[17] HÄFNER H，RIECHER-RÖSSLER A，HAMBRECHT M，et al. IRAOS：an instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia［J］. Schizophr Res，1992，6（3）：209-223. DOI：10.1016/0920-9964（92）90004-o.

[18] BEISER M，ERICKSON D，FLEMING J A，et al. Establishing the onset of psychotic illness［J］. Am J Psychiatry，1993，150（9），1349-1354. DOI：10.1176/ajp.150.9.1349.

[19] KAY S R，OPLER L A，LINDENMAYER J P. The positive and negative syndrome scale（PANSS）：rationale and standardisation［J］. Br J Psychiatry，1989，155（S7）：59-65. DOI：10.1192/s0007125000291514.

[20] 何燕玲，张明园. 阳性和阴性综合征量表（PANSS）及其应用［J］. 临床精神医学杂志，1997，7（6）：353-355.

[21] 司天梅，杨建中，舒良，等. 阳性和阴性症状量表（PANSS，中文版）的信、效度研究［J］. 中国心理卫生杂志，2004，18（1）：45-47. DOI：10.3321/j.issn：1000-6729.2004.01.016.

[22] LEWIS D A，LIEBERMAN J A. Catching up on schizophrenia［J］. Neuron，2000，28（2）：325-334. DOI：10.1016/s0896-6273（00）00111-2.

[23] CRESPO-FACORRO B, ROIZ-SANTIÁ EZ R, PELAYO-TERÁN J M, et al. Caudate nucleus volume and its clinical and cognitive correlations in first episode schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2007, 91(1/2/3): 87-96. DOI: 10.1016/j.schres.2006.12.015.

[24] KESHAVAN M S, HAAS G L, KAHN C E, et al. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? [J]. J Psychiatr Res, 1998, 32 (3/4): 161-167. DOI: 10.1016/s0022-3956(97)00038-1.

[25] ANDERSON K K, RODRIGUES M, MANN K, et al. Minimal evidence that untreated psychosis damages brain structures: a systematic review [J]. Schizophr Res, 2015, 162 (1/2/3): 222-233. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.021.

[26] ZOGHBI A W, LIEBERMAN J A, GIRGIS R R. The neurobiology of duration of untreated psychosis: a comprehensive review [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28 (1): 168-190. DOI: 10.1038/s41380-022-01718-0.

[27] COMPTON M T, GORDON T L, WEISS P S, et al. The "doses" of initial, untreated hallucinations and delusions: a proof-of-concept study of enhanced predictors of first-episode symptomatology and functioning relative to duration of untreated psychosis [J]. J Clin Psychiatry, 2011, 72 (11): 1487-1493. DOI: 10.4088/JCP.09m05841yel.

[28] PENTTILÄ M, JÄÄSKELÄINEN E, HIRVONEN N, et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis [J]. Br J Psychiatry, 2014, 205 (2): 88-94. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.127753.

[29] MCGLASHAN T H. Premorbid adjustment, onset types, and prognostic scaling: still informative? [J]. Schizophr Bull, 2008, 34 (5): 801-805. DOI: 10.1093/schbul/sbn073.

[30] LEWANDOWSKI K E, EACK S M, HOGARTY S S, et al. Is cognitive enhancement therapy equally effective for patients with schizophrenia and schizoaffective disorder? [J]. Schizophr Res, 2011, 125 (2/3): 291-294. DOI: 10.1016/j.schres.2010.11.017.

[31] SOLE B, BONNIN C M, TORRENT C, et al. Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(3): 194-200. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2011.00262.x.

[32] ADDINGTON J, ADDINGTON D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia [J]. J Psychiatry Neurosci, 2002, 27 (3): 188-192. DOI: 10.1034/j.1600-079X.2002.01878.x.

[33] HEYDEBRAND G, WEISER M, RABINOWITZ J, et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2004, 68(1): 1-9. DOI: 10.1016/S0920-9964(03)00097-5.

[34] CUESTA M J, GARCÍA DE JALÓN E, CAMPOS M S, et al. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis [J]. Schizophr Res, 2012, 141(2/3): 222-227. DOI: 10.1016/j.schres.2012.08.019.

[35] STONE W S, CAI B, LIU X H, et al. Association between the duration of untreated psychosis and selective cognitive performance in community-dwelling individuals with chronic untreated schizophrenia in rural China[J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(11): 1116-1126. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1619.

[36] HEERAMUN-AUBEELUCK A, LIU N, FISCHER F, et al. Effect of time and duration of untreated psychosis on cognitive and social functioning in Chinese patients with first-episode schizophrenia: a 1-year study [J]. Nord J Psychiatry, 2015, 69 (4): 254-261. DOI: 10.3109/08039488.2014.929738.

[37] GOLDBERG T E, BURDICK K E, MCCORMACK J, et al. Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2009, 107(2/3): 262-266. DOI: 10.1016/j.schres.2008.11.003.

[38] 周亚楠，翟金国，陈敏. 首发精神分裂症精神病未治期对认知功能和社会功能的影响 [J]. 中国神经精神疾病杂志，2018，44 (1) 38-43. DOI：10.3969/j.issn.1002-0152.2018.01.008.

[39] GUMLEY A I, SCHWANNAUER M, MACBETH A, et al. Insight, duration of untreated psychosis and attachment in first-episode psychosis: prospective study of psychiatric recovery over 12-month follow-up [J]. Br J Psychiatry, 2014, 205 (1): 60-67. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.126722.

[40] DASSA D, BOYER L, BENOIT M, et al. Factors associated with medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a universal coverage health-care system [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2010, 44 (10): 921-928. DOI: 10.3109/00048674.2010.493503.

[41] KILLACKEY E, YUNG A R. Effectiveness of early intervention in psychosis [J]. Curr Opin Psychiatry, 2007, 20 (2): 121-125. DOI: 10.1097/YCO.0b013e328017f67d.

[42] MCGLASHAN T H, ZIPURSKY R B, PERKINS D, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis [J]. Am J Psychiatry, 2006, 163 (5): 790-799. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.5.790.

[43] PRETI A, RABALLO A, MENEGHELLI A, et al. Antipsychotics are related to psychometric conversion to psychosis in ultra-high-risk youth [J]. Early Interv Psychiatry, 2022, 16 (4): 342-351. DOI: 10.1111/eip.13158.

[44] ZHANG T H, XU L H, TANG X C, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatment in psychosis prevention in a 3-year cohort of 517 individuals at clinical high risk from the SHARP (ShangHai At Risk for Psychosis) [J]. Aust N Z J Psychiatry, 2020, 54(7): 696-706. DOI: 10.1177/0004867420917449.

[45] PRUESSNER M, IYER S N, FARIDI K, et al. Stress and protective factors in individuals at ultra-high risk for psychosis, first episode psychosis and healthy controls [J]. Schizophr Res, 2011, 129 (1): 29-35. DOI: 10.1016/j.schres.2011.03.022.

[46] CORRELL C U, HAUSER M, AUTHER A M, et al. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions [J]. J Child Psychol Psychiatry, 2010, 51(4): 390-431. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2010.02235.x.

[47] 张思宇，周郁秋，王正君，等. 精神分裂症超高危人群的早期心理干预与精神分裂症转化关系的 meta 分析 [J]. 中国心理卫生杂志，2021，35 (4)：290-299. DOI：10.3969/j.issn.1000-6729.2021.04.005.

[48] POZZA A, DÈTTORE D. Modular cognitive-behavioral therapy for affective symptoms in young individuals at ultra-high risk of first

episode of psychosis: Randomized controlled trial［J］. J Clin Psychol，2020，76（3）：392-405. DOI：10.1002/jclp.22901.

［49］秦丽颖，张艳梅，许俊杰．计算机认知矫正治疗对精神分裂症超高危人群的认知功能、症状及转化的影响［J］．神经疾病与精神卫生，2019，19（1）60-64. DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.016.

［50］AMMINGER G P，SCHÄFER M R，PAPAGEORGIOU K，et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders：a randomized，placebo-controlled trial［J］. Arch Gen Psychiatry，2010，67（2）：146-154. DOI：10.1001/archgenpsychiatry.2009.192.

［51］AMMINGER G P，NELSON B，MARKULEV C，et al. The NEURAPRO biomarker analysis：long-chain Omega-3 fatty acids improve 6-month and 12-month outcomes in youths at ultra-high risk for psychosis［J］. Biol Psychiatry，2020，87（3）：243-252. DOI：10.1016/j.biopsych.2019.08.030.

［52］CHAN S K W，CHAU E H S，HUI C L M，et al. Long term effect of early intervention service on duration of untreated psychosis in youth and adult population in Hong Kong［J］. Early Interv Psychiatry，2018，12（3）：331-338. DOI：10.1111/eip.12313.

［53］CONNOR C，BIRCHWOOD M，FREEMANTLE N，et al. Don't turn your back on the symptoms of psychosis：the results of a proof-of-principle，quasi-experimental intervention to reduce duration of untreated psychosis［J］. BMC Psychiatry，2016，16：127. DOI：10.1186/s12888-016-0816-7.

［54］PADILLA E，MOLINA J，KAMIS D，et al. The efficacy of targeted health agents education to reduce the duration of untreated psychosis in a rural population［J］. Schizophr Res，2015，161（2/3）：184-187. DOI：10.1016/j.schres.2014.10.039.

［55］POWER P，IACOPONI E，REYNOLDS N，et al. The Lambeth Early Onset Crisis Assessment Team Study：general practitioner education and access to an early detection team in first-episode psychosis［J］. Br J Psychiatry Suppl，2007，51：s133-139. DOI：10.1192/bjp.191.51.s133.

［56］MELLE I，LARSEN T K，HAAHR U，et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis：effects on clinical presentation［J］. Arch Gen Psychiatry，2004，61（2）：143-150. DOI：10.1001/archpsyc.61.2.143.

［57］HEGELSTAD W T，LARSEN T K，AUESTAD B，et al. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study：effects on 10-year outcome［J］. Am J Psychiatry，2012，169（4）：374-380. DOI：10.1176/appi.ajp.2011.11030459.

［58］OLIVER D，DAVIES C，CROSSLAND G，et al. Can we reduce the duration of untreated psychosis? A systematic review and meta-analysis of controlled interventional studies［J］. Schizophr Bull，2018，44（6）：1362-1372. DOI：10.1093/schbul/sbx166.

（收稿日期：2023-02-14；修回日期：2023-05-15）

（本文编辑：宋春梅）